L-(3)
د/ البرّل

Let's Begin ooooo

(3) Ca channel Blockers

→ classes
→ MOA
→ Drug interactions

* الاول لازم نعرف ال Ca^{+2} channel موجودة فين؟!
موجودة ف ال Heart, blood vessels

* طيب ف ال heart بيبقى لل Ca^{+2} دور ف حاجتين:
Autorrhythmicity & contractility

وفى ال blood vessels ← ليها دور ف ال contraction
↓
i.e. vasoconstriction

* حلو كده؟!!

* طيب لما اقولك Ca^{+2} channel blockers ← يبقى مافيش
Ca^{+2} ← يبقى ايه التأثير؟!
↙

* on heart → -ve chronotropic, -ve inotropic.
* on blood vessels → vaso dilation → ↓PR → ↓BP.

* طيب ايه الادوية اللى بتدى ال effect ده؟!

* They are classified into (3) subclasses:
1) Phenyl alkylamine: eg: Verapamil.
2) Benzothiazepines: eg: Diltiazem
3) Dihydropyridines: eg: Nifedipine & Nicardipine

Ca^+ Channel Blocker

mechanism

Dihydropyridine

Nifidipine + Nicarpine

- act only on BVs (L-type)
- vasodilatation → ↓ PR → ↓ BP
→ reflex Tachycardia so used as prodrug
→ ↓ preload & afterload
↓ COP → ↓ BP
→ Ⓣ of Angina
Ⓣ of hypertension

H.R → ↑

S.E → headache . ↓ BP
reflex Tachycardia
* Ankle swelling not Ⓣ
ē Diuretics as not due to
Na⁺ disturbance / and Diuret
↓ BP

Non Dihydropyridine

Verapamil
↓
mainly on Heart
↓ contraction → ↓
Heart work → ↓ O2
demant
Ⓣ Classic & unstable
Angina
& arrythm
hypertension

Diltiazem
↓
mainly on BVs
vasodilatation
↓
Ⓣ vasoprostin
Angina.

H.R → ↓

S.E → Constipation
Heart failure
Heart Block

C.I

in β Blocker

→ No: ① &② are : Nondihydropyridines.

يعني ممكن نقسمهم كده : Dihydropyridines / Non dihydropyridines

تعالوا نشوف مقارنة بينهم كده :

P.O.D.	Dihydropyridines	Non dihydropyridines
① Examples	Nifedipine & Nicardipine (دواء ضغط ↓ مهم أوي)	Verapamil & Diltiazem.
② Effect on heart rate	↑	↓ (هنشرح كل حاجة)
③ Site of action **	Vasculature (i.e. blood vessels)	Vasculature & heart.
④ Side effects.	headache, ↓ BP, reflex tachycardia, ankle swelling.	Constipation, heart failure, heart block.

* اول حاجة هنبص عليها ف الجدول ده وهى اهم حاجة علشان نفهم هى : Site of action → دبيشتغل على ايه؟!
وده هيخلينا نستنتج بسهولة باقى الجدول ...

* الاول : ال Dihydropyridines ← بيشتغل على ال Ca^{+2} channels

اللي عن ال BVs ← ملهاش دعوة بالقلب ← امال ازاي بنقول في الجدول انها هتزود ال heart rate !!؟

اقولك انا ازاي : ← هي بتشتغل على ال BVs

block Ca^{+2} channels → ↓ Ca^{+2} → vasodilation → ↓PR → ↓BP → there will be reflex tachycardia
which is ↑ in heart rate

افكركم بسرعة كده ايه اللي بيعمل reflex tachycardia ؟! كنا قلنا ها المحاضرة اللي فاتت ...

↓ in BP → felt by baroreceptors → send impulses to CAC in brain → ↑HR (tachycardia).
(cardiac acceletory centre)

وكده انا فهمنا شوية من ال side effects. زي :

- Headache → due to vasodilation
- ↓BP } دوفهمناها
- Reflex tachycardia }
- ankle swelling → بسبب ال vasodilation ← فال fluids ممكن تتجمع في ال ankle.

ankle → swelling → but it can't be treated by diuretics why?!

→ coz diuretics also case ↓ in BP. → فهتضطه كده هيقل أدى زيادة عن اللزوم.

→ & coz this edema isn't due to Na^+ disturbance

* كده خلصنا اول column في الجدول اللي هو Dihydropyridines.

+ ثاني نوع : Non Dihydropyridines

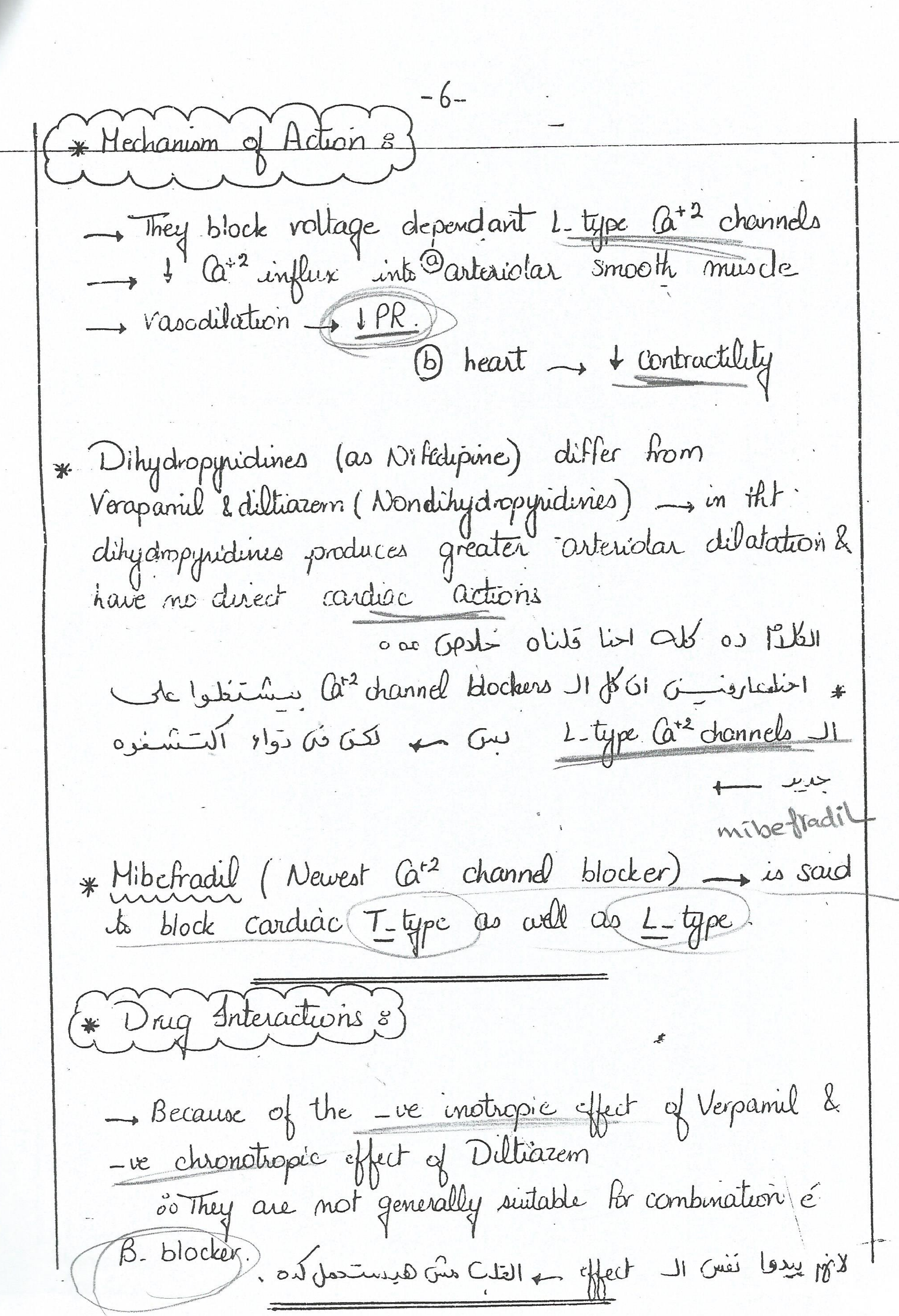
← دول بقى بيشتغلوا على ال Ca^{+2} channels اللي في ال heart, BVs
بس كل دواء فيهم بيشتغل على واحد فيهم اكتر من التاني
← وده هيخلينى استخدمه لعلاج حاجة معينة ، يعني ايه ؟!
يعني ←

* Verapamil → acts more on heart
→ ∴ used for ttt of arrhythmia.

* Diltiazem → acts more on BVs
→ ∴ used for ttt of angina → هنفهمها كويس اوي بعد شوية

* وطالما بيشتغلوا على القلب block Ca^{+2} channels
↓
∴ heart rate ↓
ولو زاد ممكن يتسبب في : Heart Failure or Heart block
↓ (Side effects)

* مفروض كده نكون فهمنا الجدول حلو اوي ...
الكلام اللي جاي بقى هتلاقوه متعاد وشرحناه
قبل كده ....



* Mechanism of Action :

→ They block voltage dependant L-type Ca^{+2} channels
→ ↓ Ca^{+2} influx into (a) arteriolar smooth muscle
→ vasodilation → ↓ PR.
(b) heart → ↓ contractility

* Dihydropyridines (as Nifedipine) differ from Verapamil & diltiazem (Nondihydropyridines) → in that dihydropyridines produces greater arteriolar dilatation & have no direct cardiac actions

الكلام ده كله احنا قلناه خلاص ...

* احنا عارفين ان كل ال Ca^{+2} channel blockers بيشتغلوا على ال L-type Ca^{+2} channels بس ← لكن فى دواء اكتشفوه جديد ←

mibefradil

* Mibefradil (Newest Ca^{+2} channel blocker) → is said to block cardiac T-type as well as L-type.

* Drug Interactions :

→ Because of the -ve inotropic effect of Verpamil & -ve chronotropic effect of Diltiazem
∴ They are not generally suitable for combination with B. blocker.

لأنهم بيدوا نفس ال effect ← القلب مش هيستحمل كده .

[4] AngioTensin - Converting enzyme inhibiters (ACEIs)

mechanism

Angiotensinogen
↓ Renin
AngioTensin I ← ACEIs (−)
↓ ACE
AngioTensin II
↓
- Vaso constrictn
- Aldosteron → Na^+/H_2O Retension

ACE → AgI → Ag II
ACE → Bradyknin → inActive inflammatory mediator vasodilator

↑ ACEI₂

ex

Captopril
Enalapril — prodrug

N.B
2 Prodrug in III - ↓ hyperTension
- minoxidile oral vaso-
- Enalapril ACEI

S.E

- Cough
- Skin Rash
- disturbance in Blood picture
- impairment in taste mainly in Captopril

Drug interActn

+ K^+ sparing diuretic
↓
↑ hyperkalemia

* كده خلص خلصنا ال Vasodilators ← آخر دواء بقى لل Hypertension

(4) Angiotension - converting Enzyme Inhibitors (ACE Is)

- → MOA
- → examples
- → side effects.
- → Drug int.

* تعالوا الأول نشوف الطبيعي اللي بيحصل في ال kidney وبعدين نشوف ال ACEIs بيعملوا ايه ...

Normally → Angiotensinogen is secreted from Justaglomerular cells as a response to:
- → Sympathatic stimulat^n (B_1)
- → Ischemia.

Angiotensinogen.
↓ Renin
Angiotensin I
↓ ACE — Bradykinin → Inactive product.
Angiotensin II
acts on.

AT_1 receptor
↓ effects:
- Vasoconstruction
- ↑ Symp. activity
- ↑ aldosterone production → (Na^+ & H_2O retention)
- Remodelling }
- Apoptosis } مش مهمين لينا دول

AT_2 receptor
↓
unknown effect.

* يبقى الـ ACE بيعمل حاجتين :

① Convert AgI → AgII → acts on receptors & cause vasoconstriction
↙ potent vasoconstrictor (40 times > NA)

② also breaks Bradykinin → to inactive products.

* طب سؤال : يطلع مين الـ Bradykinin ده ؟!

* Bradykinin → is an inflammatory mediator.
→ It's also a vasodilator.

∴ as ACE breaks down Bradykinin → ↓ vasodilator effect → ∴ Vasoconstriction.

يبقى الـ Net effect هيكون ايه ؟!
براڤــو ...

Vasoconstriction.

* Mechanism of action :

احنا عرفنا اللى بيحصل فى الطبيعى والـ effect بتاع الـ ACE
← يبقى لما اقولك ACEIs هتعمل ايه ؟!
← اكيد عكس النقطتين اللى فوق دول

* ACEIs cause :

(1) prevent conversion of Ag I → Ag II
→ ↓ its effect (Vasoconstriction)
→ Vasodilatation .

(2) ↓ break down of Bradykinin (saves it) .
→ ↑ its effect.
→ Vasodilatation.

---

* Examples :

- Captopril
- Enalapril → prodrug ⊛ مهمة أوي

ده تاني دواء ناخده في ال prodrug Hypertensive therapy.
حد فاكر التاني ؟!!
افكركم أنا ← ال Minoxidil.
↓
Oral vasodilators.

---

* Side effects:
1. cough
2. skin rash
3. Disturbance in blood picture (eosinophilia & leukopenia).
4. Impairment of taste (only for Captopril). → دى اهم واحدة فيهم

* Drug Interaction:

→ with K^+ sparing diuretics, particularly in patients with renal diseases that impair K^+ excretion

يعنى ما يتاخدش مع ال K^+ sparing diuretics ← لأنهم بيعملوا hyperkalemia ← وال ACEIs برده بيعملوا hyperkalemia
← كتير كده عليه.

* كده احنا خلصنا كل ادوية الضغط (ال ٤ انواع).

تعالوا دلوقتى بقى نشوف طريقة العلاج ...

Steps of Hypertensive Treatment

[1] life Style Modification

يعني لو في أي حاجة بيعملها بترفع الضغط ← يبطلها ← زي :

① weight loss.
② Restriction of alcohol & smoking.
③ ↓ Salt intake.
④ ↑ exercise.

* In case of mild Hypertension → the change in life style restore the normal BP.

يعني يضبط حياته ← الضغط يتضبط ← بس ده طبعاً في ال mild cases بس.

* Early managment of ↑BP

يعني كل ما الحقته بدري ← كل ما كان احسن.

* <u>Optimal target is :</u> - Systolic (< 135 mmHg)
  - Diastolic (< 85 mmHg)

بس احنا عارفين ان الطبيعي 120mmHg ← بس مش نجاي نه ال target بتاعي ← علشان لو حاولت اوصله مرة واحدة ← هقلل جامد أوي ← ممكن يأثر على ال cerebral blood flow.

* It is rarely possible to correct unknown cause of Hypertension (1ry causes)

لان اصلاً مش عارف السبب ← ها عالجه ازاى ؟!

* طب كده لو ده mild HT. ← يبقى تعديل ال life style

كفاية علشان اضبط الضغط

* طب لو moderate or severe. ؟!

بالاضافة الى اللى فات ، لازم بزوده

↓

2 Drug Therapy

* 1st step → Monotherapy (single drug)

↓

as:

- β-Blockers.
- or - Diuretics
- or - ACEIs.
- or - Ca^{+2} channel blockers.

اى واحد من دول .

* In young patients with HT → β-Blockers are most preferred.

علشان ↓ ال renin ← لان اغلب حالات ال HT بتكون بسبب زيادة ال renin.

طب ينفع اديه لواحد سنه كبير ؟!

للأسف لا ← ليه؟ لأن الـ β-Blockers دول بيشتغلوا على القلب والـ elderly دول عندهم القلب ضايع أصلاً
← فابعد عن الـ β-Blockers.

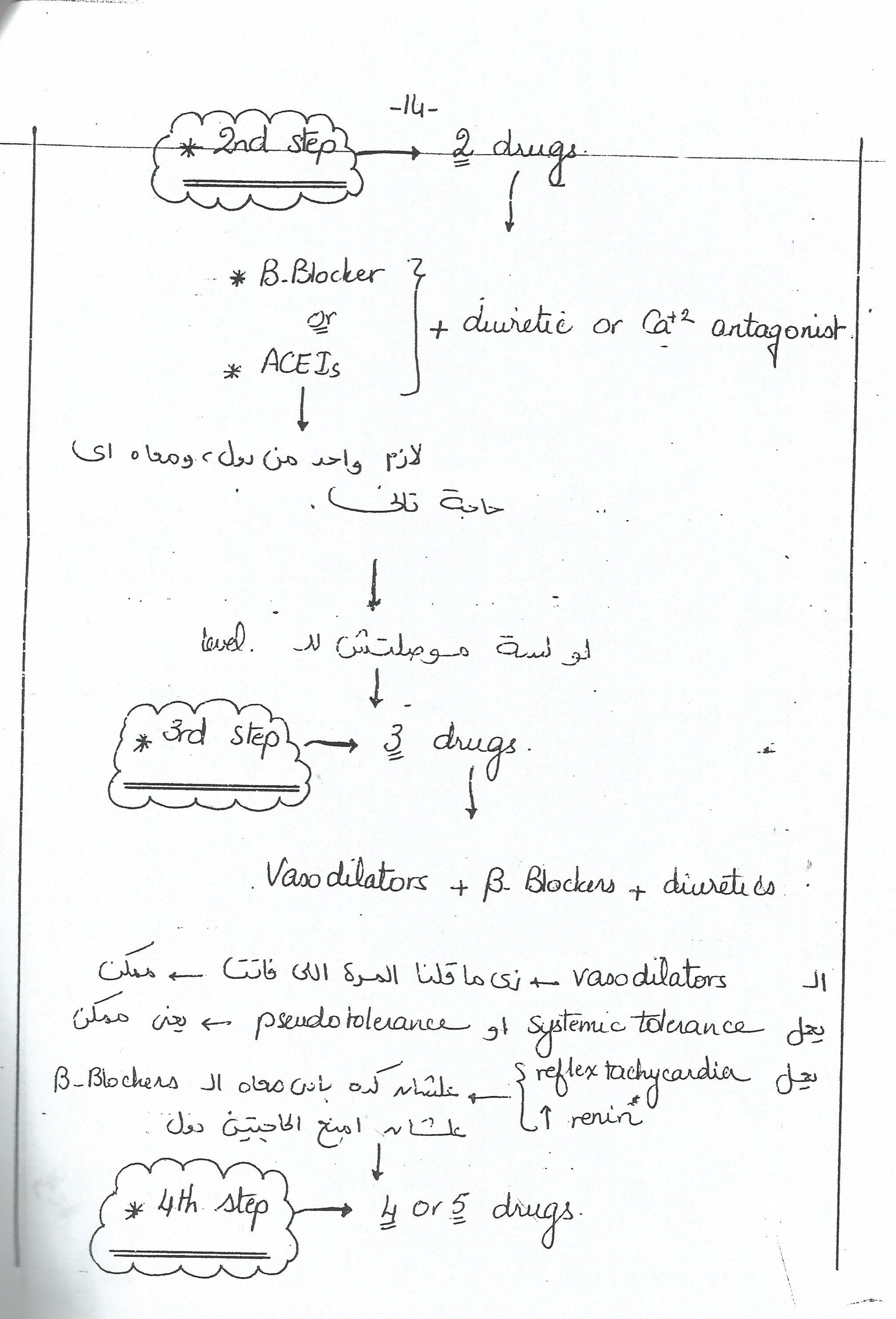
* طبعاً أنا هديله الدواء (أي نوع منهم على حسب الحالة) وهتابعه ←

* The drug therapy may be changed if:

① No Response → • العلاج مجابش نتيجة
② Poorly tolerated → • العيان مش مستحمله
③ There is contraindication e.g: asthma
• يعني مريض جاله bronchial asthma ← يبقى مينفعش أكمله برده على الـ β-Blocker ← أغيره.
④ There's concurrent disease that may benefit from another class of antihypertensive drugs.
• يعني لو المريض مثلاً عنده hyperglycemia وفي class من الـ antiHT drugs بيعمل hypoglycemia ← يبقى استخدمه أحسن.

* طب لو الـ BP قل بس مش للـ level اللي أنا عايزه، أعمل ايه؟!

نروح للـ 2nd step.



* 2nd step → 2 drugs.

* B.Blocker
or
* ACEIs

} + diuretic or Ca^{+2} antagonist.

↓

لازم واحد من دول ، ومعاه اى حاجة تانى .

↓

او لسه موصلتش لل level.

↓

* 3rd step → 3 drugs.

↓

Vasodilators + β. Blockers + diuretics.

ال vasodilators ← زى ما قلنا المرة اللى فاتت ← ممكن
يعمل systemic tolerance او pseudotolerance ← يعنى ممكن
يعمل { reflex tachycardia / ↑ renin } ← علشان كده باتى معاه ال β-Blockers
علشان امنع الحاجتين دول

↓

* 4th step → 4 or 5 drugs.

* Pregnant woman with HT:

ممكن يكون احتماليين للـ HT ده:

* يا إما هي اصلاً عندها ضغط عالي ← مالوش علاقة بالحمل
* يا إما حملها - preeclampsia يعني تسمم حمل ← وده اللي رفعلها الضغط.
* تعالوا نشوف كل حالة هنعالجها ازاي ؟!

ⓐ Pre existing chronic Hypertension:

→ Give only methyl dopa, Nifidyine or labetalol.
→ Other drugs are teratogenic.
→ Diuretics, B. Blockers & ACEIs → retard fetal growth in 2nd trimester.

ⓑ Pre eclampsia:

pre eclampsia

مش مهمين
→ After 20 weeks of Gestation (fetus formation) → Hypertension, Edema, protein urea & hyperuricemia
→ fetal death or growth retardation.
→ Needs Bed rest.

دي المهم أوي
→ In severe cases → give IV bolus injection of hydralazine علشان أخفضها على طول.
→ then methyl dopa, Nifidipine or Labetalol.

Hypertension الحمد لله .. اخيراً كده خلصنا الـ

خطوا الجزء اللى فاتكم مع المحاضرة اللى فاتت ←
علشان تذاكروا الموضوع على بعضه ← وابتدوا المحاضرة
دى من اول هنا ...
- هنشوف موضوع جديد وهو الـ:

ANGINA PECTORIS

ذبحة صدرية.

* **Definition**:

دى الاماكن اللى بيحس فيها بالالم اثناء الذبحة

→ Sudden pain beneath the sternum, often radiating to the left shoulder & arm.

sternum

→ due to imbalance bet. supply & demand of O_2

if demand > supply → angina.

→ most often, occur 2ry to atherosclerosis

* تعالوا نفهم الاول واحدة واحدة كده، تطلع ايه الـ angina دى؟!
شايفين المرجيحة دى ...

O2 Supply — Demand
heart

دة الطبيعى ← ان الـ O_2 اللى محتاجة القلب (O_2 demand)
يتم فى balance مع الـ supply ← لو ده زاد ← ده هيزيد.

طب لو حصل كده .....

demand

supply

heart

زي ما انتم شايفين في الرسمة دي ، ان ال O_2 demand زاد
وال supply بقى اقل منه ← ده يعمل angina.

* يبقى سببها ان ال O_2 supply < demand.
* وطبعاً كلنا عارفين يا شطار ان المسئول عن ال O_2 supply
للقلب ← هو ال **Coronary arteries**.

يبقى اول ما تسمع angina ← اول حاجة تيجي في دماغك
هي ال Coronaries.

* طب احنا قلنا ان السبب ان ال demand بيزيد وال supply
مش عارف يلحقه ...
طب ايه اللي بيزوّد ال O_2 demand ؟!

↓

4 Factors :

1. ↑ preload
2. ↑ afterload
3. ↑ Heart Rate
4. ↑ contractility

→ ↑ O_2 demand.

ال Factors دي كلها بتزوّد ال cardiac work يعني المجهود
اللي بيعمله القلب ← علشان كده بيزيد ال O_2 demand.

* الطبيعي بقى انه لما يحصل كده (↑ in O_2 demand) ← يحصل vasodilatation لل coronary arteries علشان تزود الـ blood supply اللي شايل الـ O_2 ورايح للقلب.

* يبقى امتى هيحصل ↓ of O_2 supply بالنسبة للـ demand؟!
← اكيد لو محصلش vasodilatatⁿ للـ Coronaries
طب امتى هيحصل كده؟!

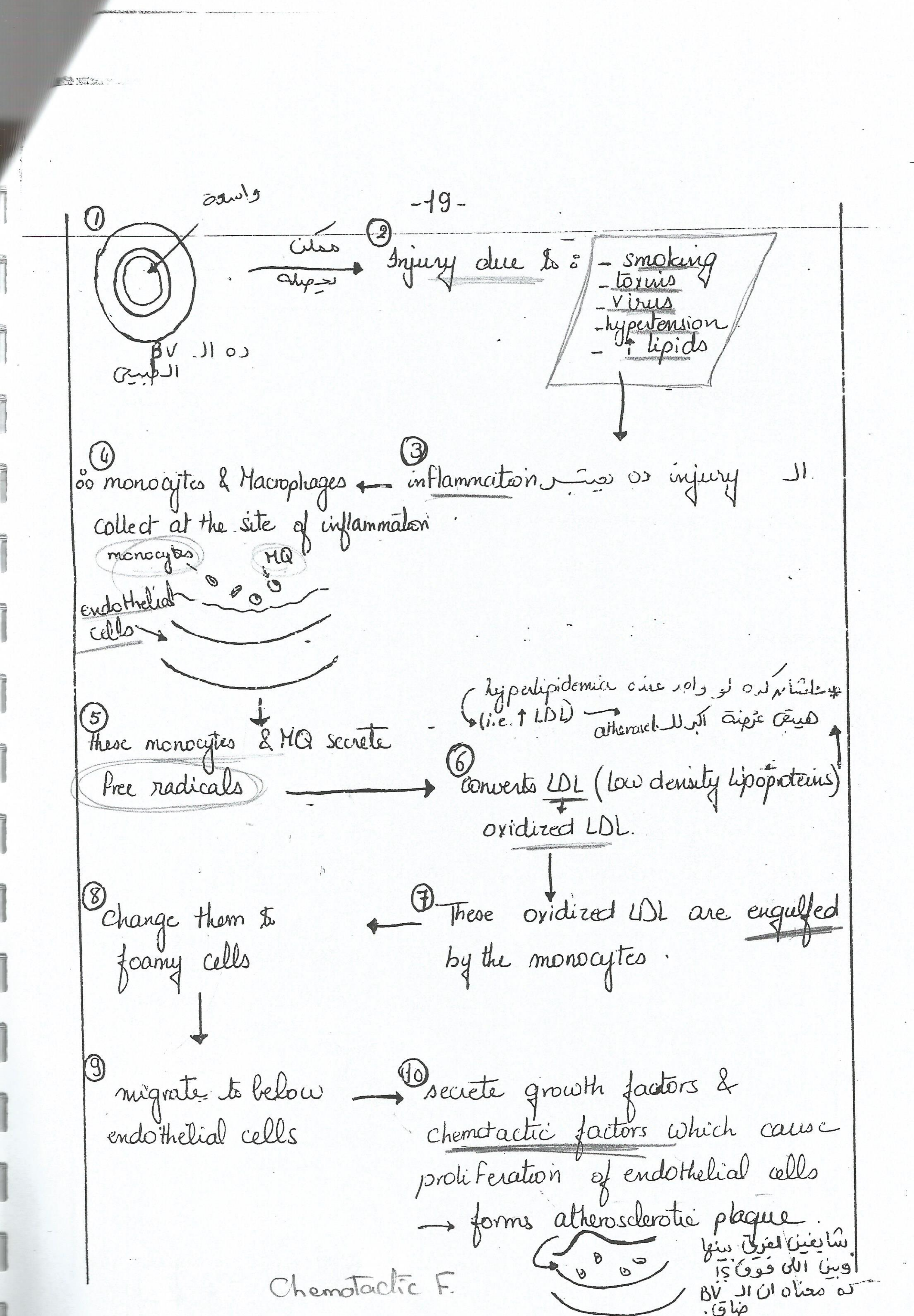
* ↓ O_2 supply (or ↓ vasodilatation of coronaries):
due to:

16768 9011
167652828

(1) Atherosclerosis.
(2) Vasospasm (spasm of Blood vessels)

يعني الـ BVs تبقى عاملة spasm من غير ما يكون فيها atherosclerosis
بيكون سببها ← prolonged stress ← يعني واحد عايش تحت ضغط على طول ← فالـ BVs هتبقى constricted لوحدها من غير ما يكون عنده atherosclerosis. وبالتالي الـ O_2 supply اللي رايح للقلب هيقل عن المطلوب ← angina.

* طب انا عمالة كل شوية اقول atherosclerosis... ممكن نعرف بقى بالضبط هي ايه؟!
هي ببساطة كده ضيق في الـ BVs بسبب ان في حاجات بتترسب في الـ wall.
* تعالوا نفهم اكتر كمان ....


واسعة
دي ال BV
الطبيعي
ممكن
نتيجة
Injury due to :
- smoking
- toxins
- virus
- hypertension
- ↑ lipids
الـ injury دي تسبب inflammation
monocytes & Macrophages collect at the site of inflammation
monocytes
MQ
endothelial cells
These monocytes & MQ secrete
Free radicals
converts LDL (Low density Lipoproteins)
oxidized LDL.
* عشان كده لو واحد عنده hyperlipidemia (i.e. ↑ LDL) → هيبقى عرضة اكبر للـ atherosclerosis
These oxidized LDL are engulfed by the monocytes.
Change them to foamy cells
migrate to below endothelial cells
secrete growth factors & chemotactic factors which cause proliferation of endothelial cells
→ forms atherosclerotic plaque.
شايفين الفرق بينها وبين اللي فوق؟ إن كده محتاج ان الـ BV ضاق.
Chemotactic F.

ال atherosclerotic plaque اللى اتكونت دى ضيقت ال BV

هى ممكن تكون

Fibrous

يعنى مجرد بس

ال BV ضاق ←

هيبقى منظره كده :

شايف ضاقت ازاى ؟!

Complicated

يعنى غير ان ال BV ضاق

← لا ده كمان فيه فوق

ال atherosclerotic plaque دى

عليها ← lipid cap.

lipid cap

atherosclerotic plaque

ال lipid cap اللى اتكونت دى خطر جداً عليه ؟!

- if removed → surface is fissured (rough)

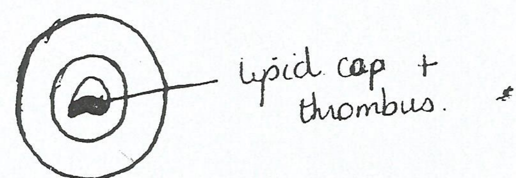
→ cause initiation of clotting factors →

هتعمل clot اللى هى هنا ← thrombus

↓

ال thrombus ده ممكن يقفل ال BV

خالص ← هيعمل Myocardial infarction

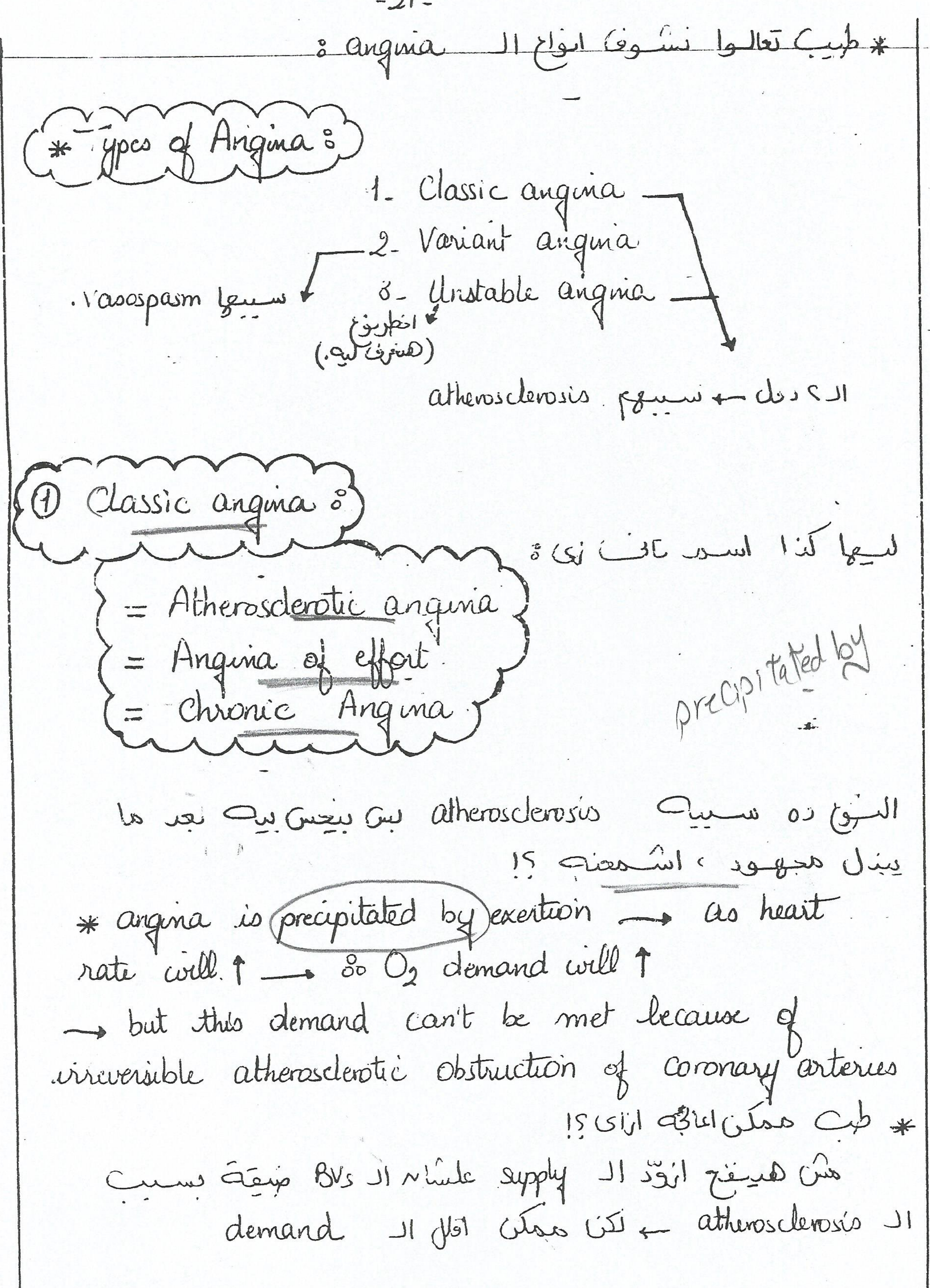


* هاه ، وصلت ؟!

اوعى تنسى بقى ان اهم اسباب ال angina هو

ال atherosclerosis اللى بتسبب ضيق ال Coronary arteries

↳ ↓ O_2 supply to the heart → angina.



* طيب تعالوا نشوف انواع ال angina :

* Types of Angina :

1. Classic angina
2. Variant angina → سببها vasospasm.
3. Unstable angina → الخطرين (هنعرف ليه)

(1, 3) → ال 2 دول ← سببهم atherosclerosis.

① Classic angina :

ليها كذا اسم تاني زي :

= Atherosclerotic angina
= Angina of effort
= Chronic Angina

precipitated by

النوع ده سببه atherosclerosis بس بيحس بيه بعد ما يبذل مجهود ، اشمعنى ؟!

* angina is precipitated by exertion → as heart rate will ↑ → ∴ O_2 demand will ↑
→ but this demand can't be met because of irreversible atherosclerotic obstruction of coronary arteries

* طب ممكن اعالجه ازاي ؟!

مش هينفع ازود ال supply علشان ال BVs ضيقة بسبب ال atherosclerosis ← لكن ممكن اقلل ال demand

Types of Angina

①
- Chronic An.
- etherosclerotic An.
- Classic An
- An. of effort

Atherosclerosis → ↑ O2 demand

III ↑ O2 demand

②
- Variant An
- Vasospastic An
- Pringmetal An

reversible
- Coronary Spasm

↓

↑ O2 ~~demand~~ supply

III ↑ O2 Supply

③ unstable An

↑ progression at Rest.

lipid Cap

* The Principle way to relieve the pain is by ↓ cardiac O_2 demand (or ↓ cardiac work).

---

② Variant Angina :

= Vasospastic angina
= Prinzmetal's angina

(سميها الـ vasospasm)
وقلنا إن ده سببه إن الواحد
بيكون عايش تحت stress دائماً
زى طلبة كليتنا الغلابة
علشان بتسمى الـ variant angina

* angina precipitated by reversible spasm of Coronary arteries.

دى ممكن اعالجها بالـ ↑ O_2 supply لأن الـ coronaries
سليمة لكن constricted

* The Principle way to relieve pain is by using Vasodilators (to ↑ O_2 supply)

---

③ Unstable angina :

* Rapidly progressing ↑ in the frequency & severity of anginal attack, especially pain at rest

وده سبب انها اخطر نوع ← لانها بتيجى فجأة حتى at rest

عارفين دى سببها ايه؟!

فاكرين ال lipid cap اللى قلنا بيتعمل ؟

هنا بق ← ال lipid cap ذ removed. thrombus formed ←

myocardial infarction.

* علشان كده بيكون فجأة ← بيحصل فى اى وقت .

* It is thought to be the immediate precursor of myocardial infarction & is treated as medical emergency.

---

* احنا كده عرفنا ال angina هى ايه وانواعها ايه؟!
تعالوا نشوف هنعالجها بإيه ....

Treatment Strategies of Angina

* aim of treatment :

1) Relief acute attack. يعنى واحد عنده دلوقتى ← الحقه
2) Prophylaxis → to prevent further attack.

* احنا كلنا عرفنا ان السبب فى ال angina هو:
Coronary O_2 delivery (O_2 supply) is inadequate to the myocardial O_2 requirment (O_2 demand).

I organic Nitrates

→ Niroglycerin (glyceryl tri Nitrate)
→ 5-Iso ~~sob~~sorbid mono nitrate
→ " " " di "

MoA

- No
↓
GTP → cGMP ↑
↓ ph
inActivatn kinase enzymes
↓
↓ MLC kinase
↓
↓ myocin - Actin
↓
relaxatn

- ↓ Ca^{+2} enterance
- ↓ Ca^{+2} storage

effect

① vein
↓ preload → ↓ V. filling P
→ ↓ Heart work → ↓ O_2 D.
This effect occures at moderate Plasma Conc → Tolerance rapidly after III

② Artery
↓ afterload → ↓ COP
This effect occures at ↑ Plasma Conc. so tolerance → long Time

③ Coronary artery
↑ O_2 → ↓ spasm
→ at ↓ Plasma Conc
Tolerance → rapidly

M. of Tolerance

1 Thiol depletn
No + Thiol protein
2 reflex stimulatn of sym. & RAAS
⇒ limited ↓ tolerance by Ag Blocker
β "
& ACEI

Pharmaco kinetics

1 Nitroglycerin
. well absorbed by GIT
- not orally → 1st pass eff
- S.L / Transdermal aerosols.

2 Sorbid dinitrate
metabolized → mono
→ long duratn
for sustained R.

3 Sorbid mono nitre
not metabolised
orally for prophylaxis

S.E

* venodilatatn
↓
- Postural hypot
- Tachycardia

* arteriodilatatn
↓
headach

* methemoglobinemia

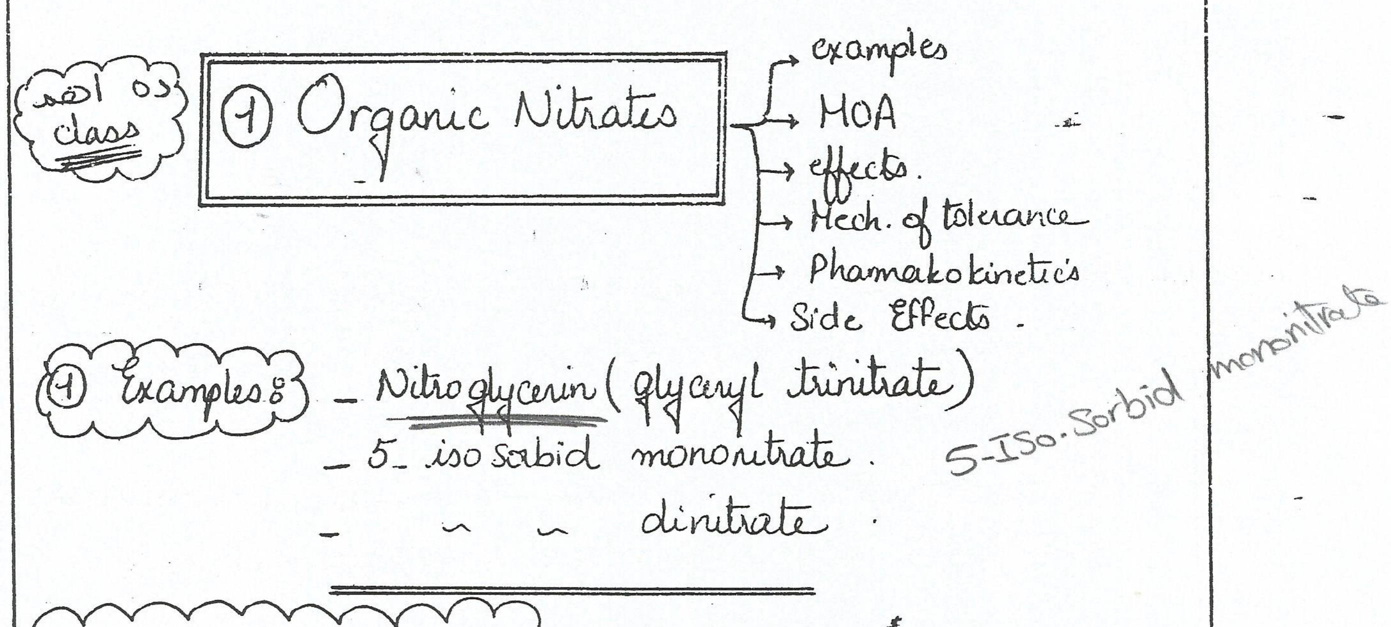
يبقى انا ممكن اعالج بطريقة من ؟؟

1- ↑ O_2 supply

2- ↓ O_2 demand (or ↓ Cardiac work)

* طيب، احنا عندنا 4classes من الادوية اللى بنستخدمها لعلاج ال angina

① Organic nitrates
② B- Blockers.
③ Ca^{+2} channel blockers.
④ K^+ channel openers.



① Examples:
- Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)
- 5- iso sorbid mononitrate. 5-Iso-Sorbid mononitrate
- " " dinitrate.

② Mechanism of action:

زى بتاع ال nitroprusside ، فاكرينه؟!
مش مهم، هنقوله تانى .....

* They are converted to nitric oxide (NO) ⟶ activates Guanylate cyclase

GTP ⟶ cGMP

↓

inactivation of certain PKs

↓

∴ ↓ phosphorylation of MLC kinase (inactive form). So ⟶ MLC stay in

↓

∴ ↓ actin - myosin binding

↓

↓ contraction

↓

∴ Relaxation

* also NO is thought to ↓ entry of Ca^{+2} in the cell as well as storing free Ca^{+2} in the storage vessels

يعني من الآخر ⟵ الـ free Ca^{+2} اللى مسئول عن الـ contraction

هيقل ⟵ بس الـ mechanism بتاعت الكلام ده مش معروفة

③ Effects :

فاكرين ان الـ nitroprusside قلنا انه الوحيد اللي بيشتغل
على الـ arteries & veins. هنا كده برده بس هنزود
عليهم كمان الـ coronaries ، تعالوا نشوفه بيعمل ايه على
كل واحد :

1 Veins :

______ → ↓ preload → ↓ Ventricular filling pressure → ∴ ↓ Cardiac work & ↓ O_2 demand.

* This effect occurs at moderate plasma conc. & tolerance occurs rapidly after treatment.

يعني بعد ما ياخده بوقت قصير هتحصل tolerance.

2 Arteries :

______ → ↓ after load → ↓ Cardiac work.

* This effects occurs at high plasma conc. & tolerance occurs less during long term treatment.

يعني علشان تأثيره يبان على الـ arteries الـ plasma conc.
تبقى اعلى والـ tolerance بياخد وقت اطول علشان يحصل.

3 Coronaries :

______ → ↑ O_2 supply to ischemic area & relieve spasm.

* This effect occurs at low plasma conc. & tolerance is very slow.

يعني علشان تأثيره يبان على ال coronaries هحتاج conc.
قليلة أوي وال tolerance بتاعة بطئ هياخد وقت
← فده احسن واسرع تأثير منهم

---

* طب احنا عمالين نقول هيحصل tolerance ، ايه الي
بيسبب ال tolerance دي ؟!

4) Mechanism of Tolerance :

1) Thiol depletion :

الطبيعي إن ال NO بيمسك في ال thiolprotein ونجيبن بدي
ال effect بتاعه ← لكن مع الوقت ال thiol protein -
ده هيقل ← فال NO مش هيلاقي حاجة يمسك فيها ←
يبقى ال effect بتاعه هيقل ← tolerance :

2) Reflex stimulation of Sympathatic nervous system & Renin Angiotensin Aldosterone system (RAAS)

يعني مع الوقت ال symp. effect وال renin والحاجات الي
كنت مقللاها دي هترجع تزيد تاني ك reflex ← tachycardia :

* Tolerance is limited by ACEIs, Ag blockers & β-Blockers.

Ag = Angiotensin.

(5) Pharmacokinetics :

هنشوف كل دواء بيحصله ايه في الجسم

[1] Glyceryl trinitrate (Nitroglycerin) :

اكيد كلنا سمعنا عنه ← انه لعلاج الـ angina وبيتاخد sublingual ← تعالوا نعرف ليه ؟!

* It is well absorbed from GIT but exposed to 1st pass metabolism.

∴ Not given orally → given by any other route as: sublingual, - Transdermal, aerosol, ...

(sublingual ←) ده اللي بنستخدمه في الـ attack

[2] Isosorbid dinitrate :

* It is metabolized to mononitrate → ∴ Longer duration of action.

→ can be used in sustained release preparations.

[3] Isosorbid mononitrate :

* It is not metabolized.

∴ taken orally. → used for prophylaxis وقاية

* خد بالك ← لو عندي واحد عنده attack دلوقتي ← أديله اي route ماعدا الـ oral ← الـ oral ده اخليه للـ prophylaxis علشان مايجيلوش attack تاني ← نجيبله absorption براحته.

⑥ Side Effects :

هنقسمهم على حسب ال effect
اللى بتديه :

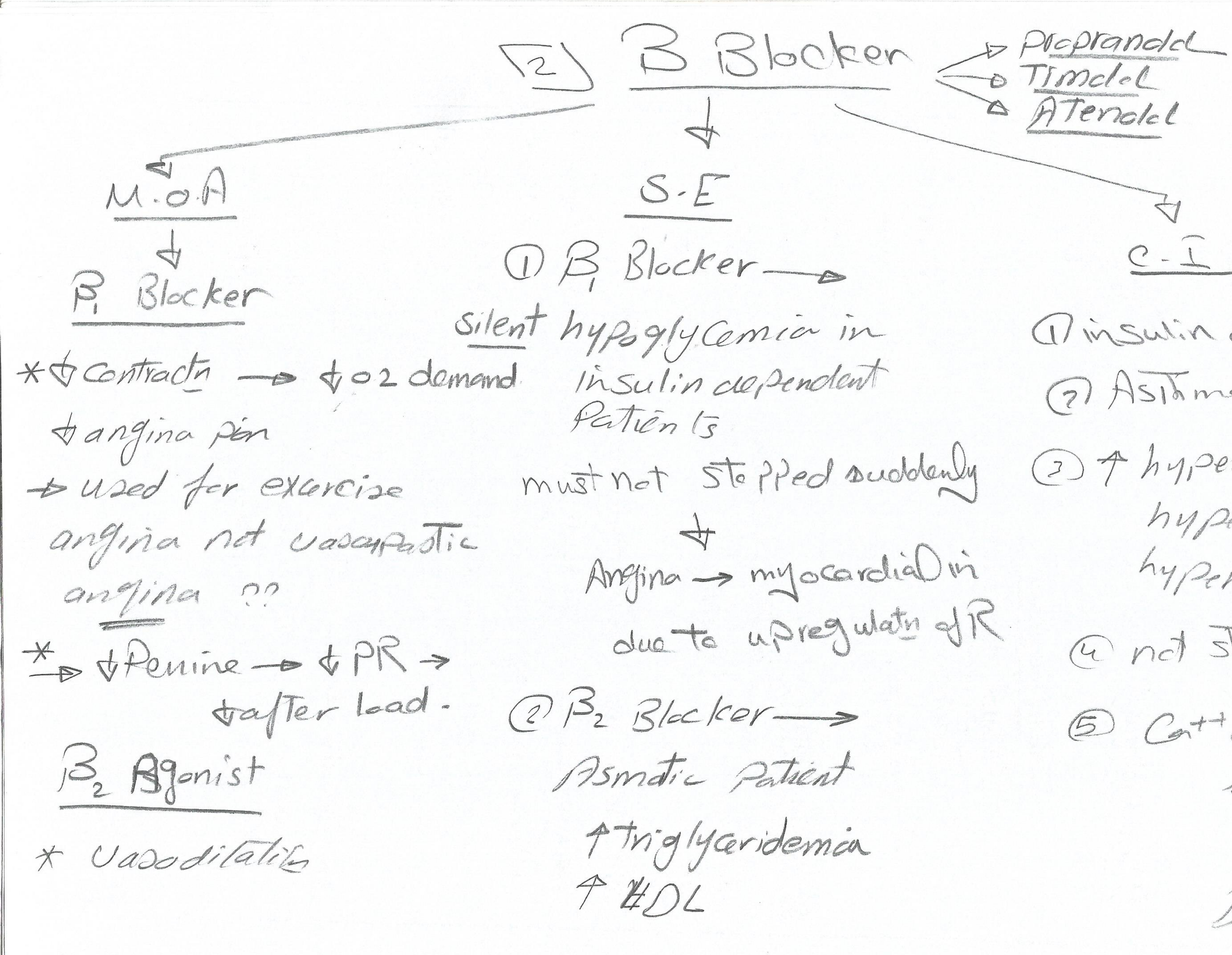
1) Venodilatation : → ده ال effect .
ال side effects بتاعته

- Reflex tachycardia
- Postural Hypotension
- Dizziness
- syncope

2) Arteriodilatation : →
- throbbing headache
- Flushing

3) Nitrates also cause methemoglobinemia →
فاكرين قلناها المرة اللى فاتت مع ال Na nitroprusside
لما قلنا انه بيطلع CN^- اللى ممكن يعمل poisoning ← فكنا
بنعالجه بأنى بأدى amyl nitrate or $NaNO_2$ علشان تحول جزء من
ال Hb الى metHb علشان يمسك فيه ال CN^- ←
افتكرتوا ؟!

طب انا هنا بديله ال nitrates ← فهيحول جزء من
ال Hb الى ال metHb ← علشان كده لو ال dose
زادت هيعمل methemoglobinemia .



2) B Blocker

→ Propranolol
→ Timolol
→ Atenolol

Pindolol
Labetalol

M.O.A

↓

β1 Blocker

* ↓ contractn → ↓ O2 demand
  ↓ angina pen
  → used for exercise angina not vasospastic angina ??
* → ↓ Penine → ↓ PR → ↓ after load.

β2 Agonist

* Vasodilation

S.E

① β_1 Blocker →
silent hypoglycemia in insulin dependent patients

must not stopped suddenly

↓

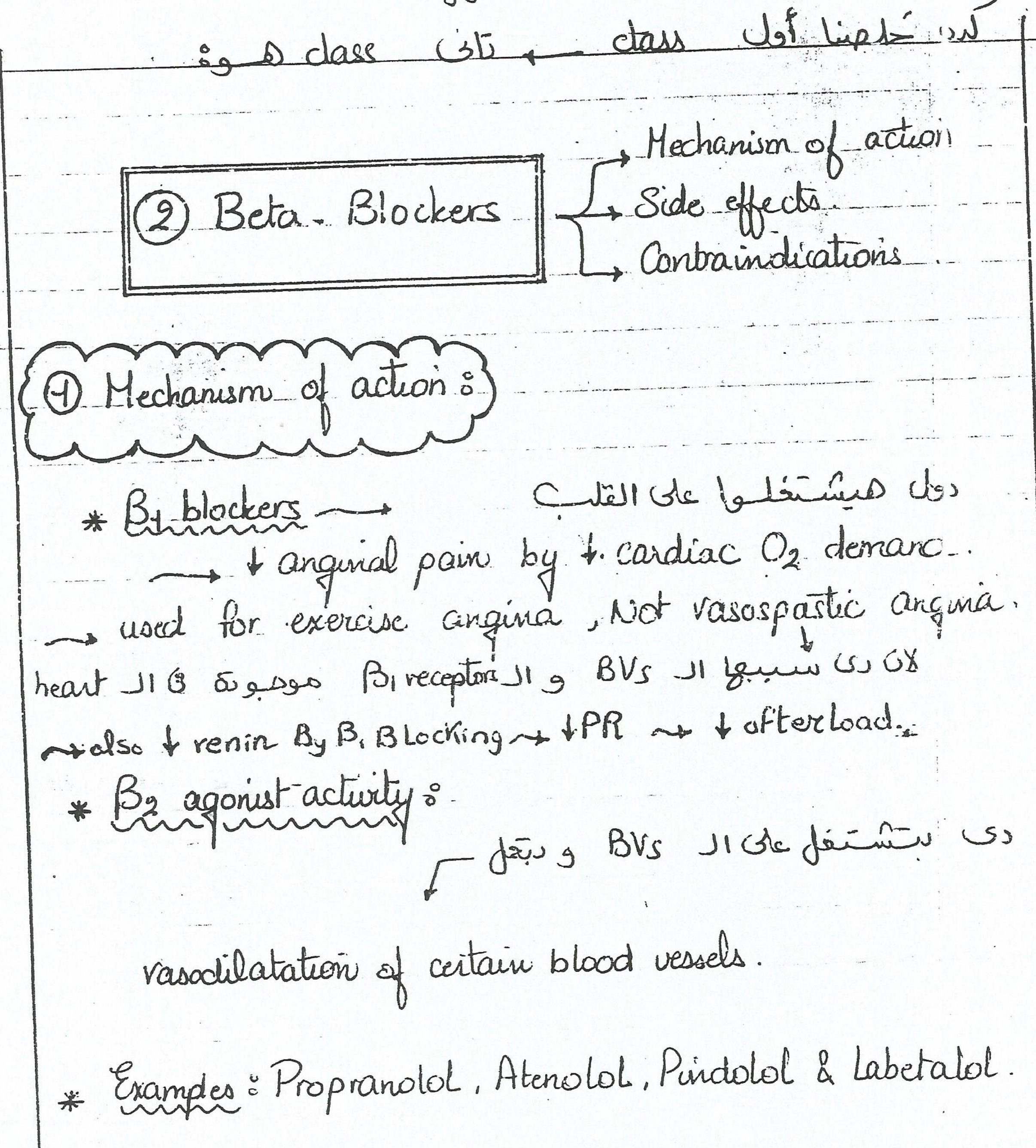
Angina → myocardial in due to upregulatn of R

② β_2 Blocker →
Asmatic Patient

↑ triglyceridemia
↑ HDL

C.I

① insulin dependent P.
② Asthmatic
③ ↑ hypertriglyceridemia
hyperlipidemia
hypercholestrolemia
④ not stopped —
⑤ Ca^{++} channel Blocker
↓
Block heart



كدا خلصنا أول class ← تاني class هو :

② Beta - Blockers

→ Mechanism of action
→ Side effects.
→ Contraindications.

① Mechanism of action :

* B_1 blockers → دول هيشتغلوا على القلب

→ ↓ anginal pain by ↓ cardiac O_2 demand.

→ used for exercise angina, Not vasospastic angina.

لأ دي مبيجيش ال BVs و ال B_1 receptor موجودة ف ال heart

→ also ↓ renin By B_1 Blocking → ↓PR → ↓ afterload.

* B_2 agonist activity :

دي بتشتغل على ال BVs و بتعمل ↙

vasodilatation of certain blood vessels.

* Examples : Propranolol, Atenolol, Pindolol & Labetalol.

② Side effects :

فاكرها امسـ الـ autom ولا لأ
← يلا هـ دى سهلة أوى

ⓐ B_2 Blocker → causes Bronchospasm
∴ can't be used in asthmatic people.

ⓑ B Blocker → may cause silent hypoglycemia in insulin-dependent patients
وهاشرح النقطة دى الناس اللى ناوية تفهم فى الآخر

ⓒ B_2 Blocker → cause ↑ Triglyceridemia (TG)
, ↓ HDL plasma level.

ⓓ B_1 Blockers → **never** to be stopped suddenly as it may cause angina, Myocardial infarctn, in case of variant angina
Due to upregulatn of receptors ودى كمان هاشرحها فى الآخر

* كده الـ Side effects خلصت
← معلش بقا تفهمنا النقطتين اللى فوق دول ؟
← عينى يا باشا

Silent hypoglycemia :
→ In normal insulin dependent patient → sometimes they may suffer from hypoglycemic attack → the body responds as follows:

By B_1 on heart → tachycardia أول ما المريض يحس بكده ← ياخد حاجة فيها سكر بسرعة	By B_2 on Liver → glycogenolysis, ↑ glucagon, ↑ Blood glucose level.

→ in insulin dependant patient but taking B-Blockers if he's subjected to a hypoglycemic attack

B_1 is Blocked	B_2 on liver is Blocked
∴ no tachycardia	∴ no glycogenolysis , no ↑glucagon
∴ no warning signs	, Blood glucose level falls
يعني المريض مش هيحس بحاجة	causing severe hypoglycemia
علشان كده بنسميها silent hypoglycemia	

← كده أنا شرحت أول نقطة بتاعت الـ Silent hypoglycemia

← تعالا نشوف تاني نقطة بتاعت الـ upregulation of receptors

→ when we take a receptor Blocker chronically, the body sensitizes new receptors to antagonize the effect of this Blocker

يعني إنت قفلت الـ receptors

← هل جسمك هيسكت ؟

← لا ، هيحاول يتغلب على الـ Blocker فهيصنع receptors جديدة لذلك الـ total no. of receptors هيزيد ← هو ده الـ upregulation of receptors

Blocked + Free

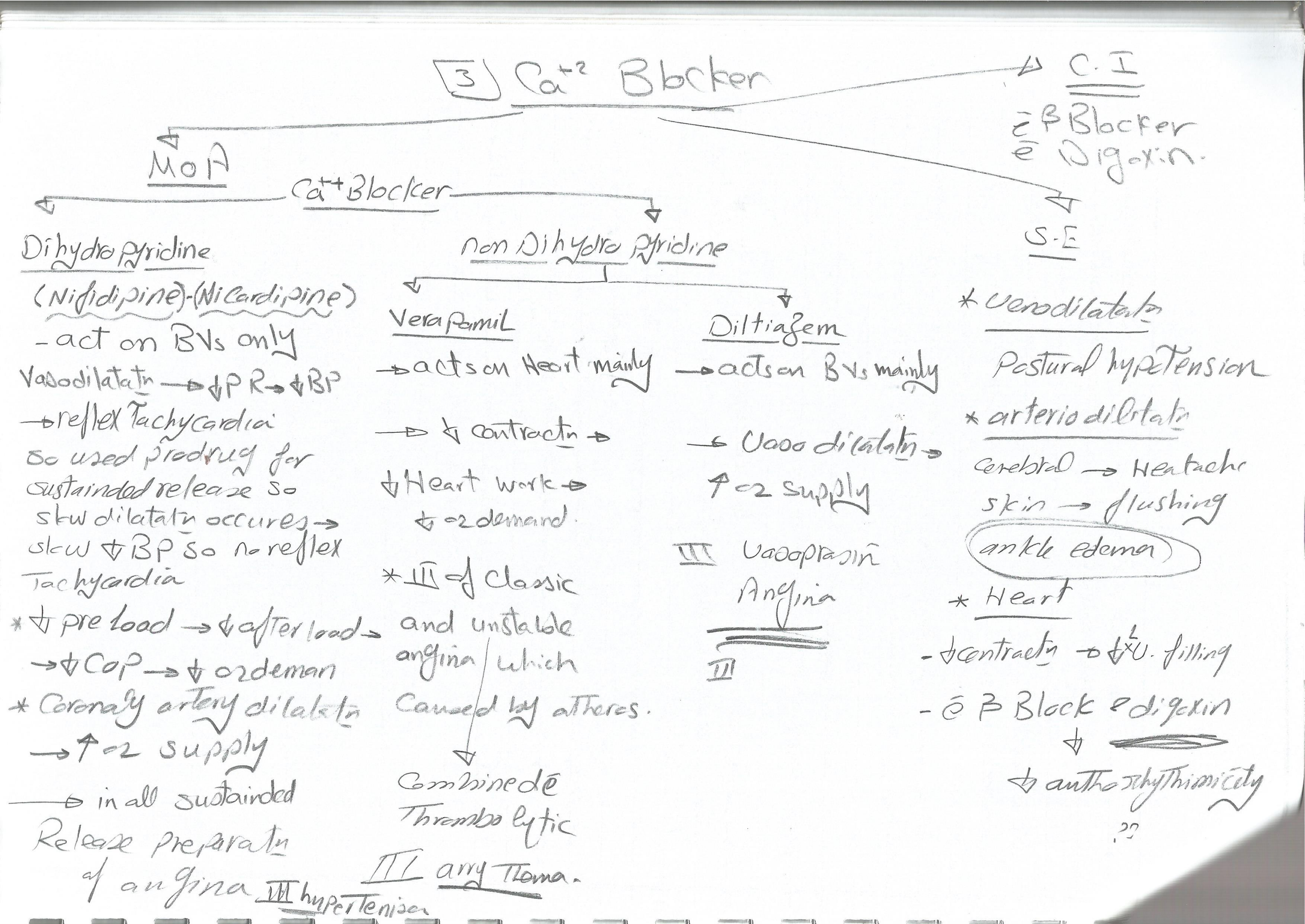
← أنا لو وقفت الـ Blocker فجأة ← هيبقى عندي عدد كبير جداً من الـ receptors متاحة أمام الـ norepinephrine

← لذلك الـ effect هيبقى عالي جداً ← على القلب ← يزود الـ HR جداً لذلك ممكن يسبب angina وممكن كمان myocardial infarction

← أعتقد كده النقطة التانية دي بقت تمام

← بص بقا إحنا بنشرح علشان تفهم ← ماتبقاش بتحفظ زي الـ ....

بس المشكلة كده إن المحاضرة في النهاية بتطلع عظيمة ← لو عندك حل للمشكلة دي تعالا و قلنا.


3 Ca+2 Blocker
MoA
Ca++ Blocker
Dihydropyridine
(Nifidipine)-(Nicardipine)
- act on BVs only
Vasodilatatn → ↓PR → ↓BP
→ reflex Tachycardia
so used prodrug for sustainded release so slow dilatatn occures → slow ↓BP so no reflex Tachycardia
* ↓ pre load → ↓ after load → ↓CoP → ↓ o2 deman
* Coronary artery dilatatn → ↑ o2 supply
→ in all sustainded Release preparatn of angina
III hypertension
non Dihydro pyridine
Verapamil
→ acts on Heart mainly
→ ↓ contractn → ↓ Heart work → ↓ o2 demand.
* III of Classic and unstable angina which Caused by atheros.
Combined ē Thrombolytic
III arryThmia.
Diltiazem
→ acts on BVs mainly
→ Vaso dilatatn → ↑ o2 supply
III Vasospasm Angina
III
C.I
ē β Blocker
ē Digoxin.
S.E
* venodilatatn
Postural hypotension
* arterio dilatatn
cerebral → Headache
skin → flushing
ankle edema
* Heart
- ↓ contractn → ↓ LV. filling
- ē β Block & digoxin
↓
↓ antiarrhythmicity
??

③ Contraindicatns of B. Blockers :-

ـه يعني يا حبيبي ـه ـه مم الـ Side effects تقدر تعرف الـ contraindicatns
علشان تسهل على نفسك الحفظ

ⓐ Contraindicated with asthmatic patients
ⓑ " " insulin dependent patients
ⓒ " " hyperchlosterolemia , hypertriglyceridemia , hyperlipidemia.
ⓓ never to be stopped suddenly.

دول كلهم جبناهم مم الـ Side effects
هتزود واحدة بس عليهم.

ⓔ Contraindicated with Ca^{+} channel Blocker
ليه؟
Because they Both depress heart great → may cause heart Block.

وكده نبقى خلصنا الـ B. Blockers خالص
وتعالا نشوف ثالث وثو الـ class.

Ca^{+2} channel Blockers
- → ① M.O.A
- → ② Side effects
- → ③ Contraindicatns

وزكن معايا ـه دي حلوة أوي بجد
ـه صدقني ـه لو إنت فاهم وعندك الـ Base كويس هتبقى منه منه
ومكنه تقول إنت مم غير ما نقول ولا كلمة
ـه يلا يا بابا ـه وبيسيه دي كانت لسة مشروحة بأسلوب وهمي ـه يعني المفروض إنك تسمعها ٢ صلاً.

① Mechanism of action :

*كنا في أول المحاضرة قسمنا الـ Ca^{+2} Blockers إلى

① Dihydropyridine
(Nifidipine , Nicardipine)

↓

acting on BV(s) only
→ causes vasodilatatn → ↓PR → ↓BP
this occurs rapidly stimulating reflex tachycardia
وأنا العيان بياني أصلاً من angina
كده هاموته.

→ we should use prodrugs of Sustained release (Long acting) that causes slow vasodilatatn, so slow Lowering in BP.
∴ no reflex tachycardia

∴ this way :
① we ↓ Preload } cardiac work
② we ↓ afterload }
③ we relaxed coronary artery So ↑ O_2 supply.

∴ it's very commonly used when used sustained release Formulations (in all angina types)

② Nondihydropyridine
(verapamil , Diltiazem)

Verapamil: mainly on heart; Less effect on BV(s).

∴ its effect is mainly to ↓ Cardiac work

وبما درسنا أنواع الـ angina فكلم تقول
مكلم نستخدمه في
أي حالة ؟

→ Surely, we use it when athero-sclerosis is found ie, in classic angina & unstable angina

↓

in combinatn wz a thrombolytic drug
حاجة تسيب الـ thrombus

وطبعاً كانت بتستخدم في ttt of arrythmia
لأنها بتهدي القلب.

Diltiazem: Mainly on BV(s), Less effect on heart.

∴ it's effect is mainly to ↑ cardiac O_2 Supply.
By vasodilating Coronary arteries

So → we use it when vasoconst. of coronary artery is found ie, in vasospastic angina.

② Side effects :

ⓐ arterial dilatatn ⟶ i) cerebral arteries ⟶ headache
ii) skin arteries ⟶ flushing احمرار
iii) ankle edema (not responding to diuretics especially nifedipine)

ⓑ Venous dilatatn ⟶ i) dizziness
لأن الدم اللي راجع قليل فال ↓ COP معظم بيسبالك
دوخة شوية لما تيجي تقف مرة واحدة ... postural hypotension

ⓒ On heart ⟶ i) ↓ contractility ⟶ poor left ventricular filling.
ii) heart block may occur if used with β-Blocker or digoxin as they ↓ autorhythmicity.

← لو راجعت المحاضرة الخامسة ← هتلاقي 4 properties of heart

autorrhythmicity	Contractility	Excitability	Conductivity
depends on Ca^{+2}	depends on Ca^{+2}	not depending mainly on Ca^{+2}	not depending on Ca^{+2}

* affected by Ca^{+2} channels Blockers.
* also affected By digoxin, β-Blockers

③ Contraindication :

ⓐ They are contraindicated with β-Blockers or with digoxin ⟶ this may Lead to Heart Block
← كده تبقى خلصنا ال class ده كمان وفاضل آخر class.

4) K^+ Channels opener ex Nicorandil (K^+ channel opener + nitrate moiety)

M.o.A

K^+ ↑ Permiability of membran

↓

Vascular smooth muscle hyperpolarization

↓

closure of L.type Ca^{+2} channel

↓ intracellular Ca^{+2} release → K^+ channels Block → depolarization → ↑ Ca^{+}

↓ Ca^{+2}

↓

Vasodilatation

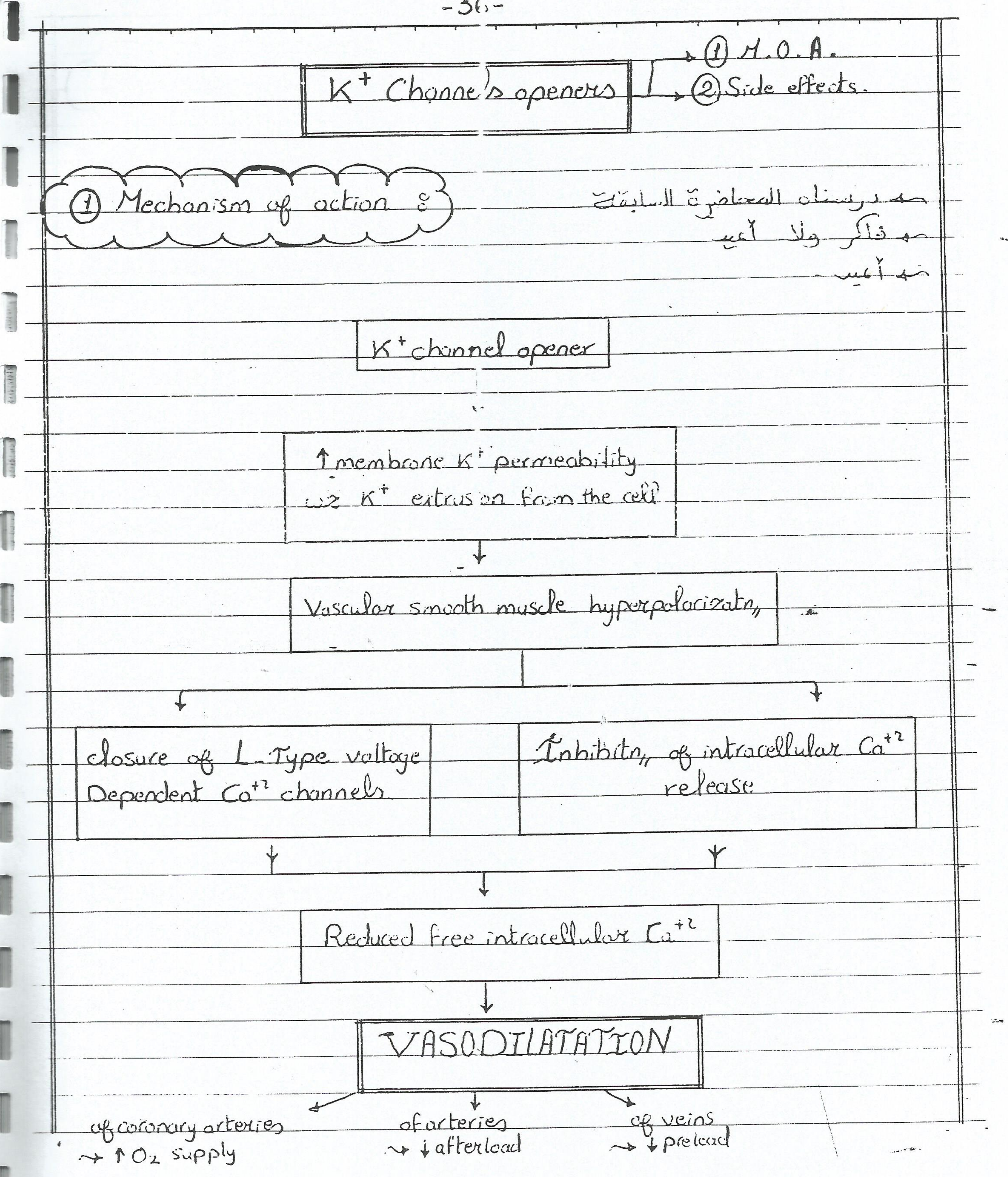
- Coronary Artery: ↑ O_2 supply
- Arteries: ↓ after load
- veins: ↓ preload

S-E

- Nausia
- Vomiting
- headach
- hyperglycemia

Normally
* ↑ glucose → ↑ ATP → K^+ channels Block → depolarization → ↑ Ca^{+}
  ↓
  insuline released

Nicorandil


K+ Channels openers
① M.O.A.
② Side effects.
① Mechanism of action :
ـه درسناه المحاضرة السابقة
ـه فاكر ولا أعيد
ـه أعيد
K+ channel opener
↑ membrane K+ permeability
→ K+ extrusion from the cell
Vascular smooth muscle hyperpolarizatn
closure of L-Type voltage Dependent Ca+2 channels
Inhibitn of intracellular Ca+2 release
Reduced free intracellular Ca+2
VASODILATATION
of coronary arteries
→ ↑ O2 supply
of arteries
→ ↓ afterload
of veins
→ ↓ preload

(2) Side effects :

(a) headache → vasodil. of cerebral B V(s).
(b) Palpitatn, → due to effect on heart.
(c) nausea , vomiting

(d) in Liver → normally → ↑ Blood glucose causes ↑ ATP synthesis which Block K^+ channels → So depolarizatn, can occur easily → causing ↑ Ca^{+2} entry → insulin release
طيب يبقى الحوار بيحتقب على إسم الـ K^+ channel تبقى مقفولة
← لذلك ← أنا لما بآخذ هذه K^+ channel opener هيقلل
الـ insulin release وده طبعاً مشكلة ← causes hyperglycemia

← إنت مجنون يا عم إنت ؟ إيه دخل الـ ATP بالـ K^+ channel ؟
← يا عم قلت لك قبل كده بالراحة عليَّ وأنا هافهمك كل حاجة .

K^+ ATP synthase ADP P $K^+K^+K^+$ By using energy from glucose metabolism → K^+ ATP synthase — ATP K^+ K^+ K^+

هنا الـ ATP لما تم تصنيعه
اتحشر في الـ opening بتاعت
الـ K^+ channel فأغلقها .

(3) Example :

* Nicorandil → Beside Being K^+ channel opener → it has a nitrate moeity

(management)

Angina

1. Change in life style
   * wt loss * stop smoking → atherosclerosis
   * ↓ hypercholestrolemia & hypertension

2. treat out attack
   - Sublingual Nitroglycerin
   - Strong analgesic

3. prophylaxis
   - Ca^{++} Blocker
   - β "
   - Aspirin + Heparin
     ↓
     ↑ Blood flowability
     Prevent Thrombosis.

myocardial infraction

1. Π of acute Attack
   - relief of Pain
     - S.L Nitroglycerin
     - analgesic → Dimorphine
     - β Blocker.
   - I.V Thrombolytic Agent
     e.g Strepto kinase

2. Prophylaxis
   - β Blocker
   - Aspirin + Heparin.
   - Stop smoking
   - little exercise.

ومع آخر حاجة فى المحاضرة اللذيذة دى حد واوى تقول نيركه
آزعل منك بجسيم

Management of Angina

change in life style	Treat out attack	Prophylaxis.
ⓐ weight loss ⓑ stop smoking as it's one of the main reasons of atherosclerosis ⓒ ttt of hypertension ⓓ ttt of hypercholesteralemia	ⓐ Sublingual glyceryl trinitrate. ⓑ strong analgesic for pain releif.	ⓐ Ca^{+2} channel, β Blockers ⓑ aspirin, heparin causes ↑ blood flowability السيولة ∴ Prevent thrombus Formatn,,

Management of Myocardial infarctn,,

In Acute Attack → remove thrombus in 30 min(s) → no infarctn,, طب ازاى؟

ⓐ Pain relief	ⓑ Thrombolysis
i) nitrates sublingual ii) Dimorphine (analgesic) iii) B-Blocker if he has no signs of heart failure.	i) IV thrombolytic agent → Limit the size of infarct eg: streptoKinase.

In prophyLaxis

أصلاً م attack تانى

ⓐ stop smoking ⓑ Little exercise

ⓒ B-Blocker for those having post infarct arrythmia

ⓓ aspirin → if patient having peptic ulcer we can use heparin (warfarin) instead of aspirin → to prevent thrombus formatn,,